

## 난소조직냉동 및 이식

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

박기현·이병석·정다정

### Ovarian tissue cryopreservation and transplantation

Ki Hyun Park, M.D., Byung Seok Lee, M.D., Da Jung Chung, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

This review focuses on the current options for fertility preservation in patients with high risk of premature ovarian failure. Available cryopreservation options include embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, and ovarian tissue cryopreservation. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation has been tried for some time in animals, but only recently successful pregnancy and livebirth in human has been reported. Options of developing follicles and restoring fertility after ovarian tissue cryopreservation are autotransplantation, xenotransplantation, and tissue culture. This review discusses the merits and faults of each option and future directions for developing and standardizing the ovarian tissue cryopreservation and transplantation procedure, systemically covering previously published data.

**Key Words:** Fertility preservation, Ovarian tissue cryopreservation and transplantation

#### 서론

지난 25년간 미국에서는 여성암 환자의 5년 생존율이 56%에서 64%로 증가되었으며 지난 25년간 모든 종류의 여성 암 환자의 5년 생존율은 56%에서 64%로 향상되었다.<sup>1</sup> 특히, 유방암의 경우 5년 생존율은 90%에 다르고 있다. 2010년까지 청년층의 250명 중 1명이 유년기 암생존자로 추정되며 젊은 여성층에서 암을 진단 받는 숫자 또한 증가 추세이다.<sup>2</sup> 그러나, 암치료를 위한 항암화학요법이나 방사선치료는 난소조직을 파괴하여 많은 환자들이 불임 및 조기폐경을 경험하게 된다. Sanders 등은 조혈모세포이식 전 busulfan과 cytoxan으로 전처치를 시행한 환자에서 임신율은 0%였다고 보고한 바가 있다. 산술적 계산에 의하면 14세 이전에

90% 이상의 생식세포가 파괴되면 27세 전에 영구적인 난소기능 정지가 예상된다고 한다. 항암화학요법 후 조기폐경이 될 확률은 많은 인자에 의해 영향을 받지만, 특히 약제의 종류, 투약된 누적용량, 그리고 환자의 나이가 가장 중요한 인자이다. 원시난포보다 성장 중의 난포가 더욱 영향을 많이 받으며 원시난포가 모두 파괴가 되면 영구적으로 난소기능이 정지된다.

최근에 시행된 설문조사에 따르면 젊은 조기 유방암 환자들이 치료 후 가장 걱정하는 요인이 임신가능 여부라고 하였다.<sup>3</sup> 그러나, 약 반수에서만 이 문제가 충분히 논의되었다고 하였다. 암환자의 생존율이 증가하게 되면서 삶의 질에 대한 관심이 높아지고 있으며, 젊은 여성에서 치료 후 수태능력의 보존여부는 확실하게 잡고 넘어가야 할 문제이다.

여기서는 여성암환자에서 치료 전 수태능의 보존을 위해 시행될 수 있는 시술 및 가장 최신 방법인 난소조직 냉동 및 이식에 대해서 논하고자 한다.

접수일 : 2006. 9. 27.  
교신저자 : 박기현  
E-mail: kh8730@yumc.yonsei.ac.kr

## 1. 수태능 보존을 위한 대책

여성의 가임능을 보존하는 방법은 배아냉동보관, 난자냉동보관 (체외수정시술), 난소조직 또는 전체 난소냉동보관 (체내 이식 또는 체외수정시술), 약물 또는 호르몬 치료를 통한 난소 보호 방법 등이 있지만 아직까지 남성에서 정자냉동보관만큼 확실하지는 않다.

### 1) 배아냉동

배아냉동보관은 임상적으로 잘 확립된 기술이지만 난소과자극, 난자채취, 체외수정 등의 과정이 2-5주 소요된다. 따라서, 이 기술을 위해 암치료를 연기하는 것이 위험한 환자들에게는 적용하기 어려운 방법이다. 또한 사춘기 전 소녀에게는 적용될 수 없으며, 배우자가 없거나 정자은행을 통해 수정하기를 꺼리는 여성들에게 또한 적용하기 어려운 방법이다.

유방암과 같이 에스트로젠 의존적인 종양의 경우 난소과자극을 통해 고농도의 에스트로젠에 노출되는 것은 바람직하지 못하다. 유방암 환자에서 난소과자극이 필요하면 타목시펜, 아로마테이즈 억제제 등을 사용할 수 있다. 최근 유방암 환자에서 레트로졸을 최소한의 고나도트로핀과 병합하여 성공적인 난소과자극이 이루어졌다는 보고가 있다.<sup>4</sup> 또한 환자 사망시 냉동 보관중인 배아 처리 문제 등 윤리적인 문제가 연관되어 있으나, 현재까지는 배우자가 있고, 적어도 1번의 체외수정 시술 기간동안 치료를 연기할 수 있는 암환자에서는 이 방법이 첫번째 선택방법이라고 하겠다.

### 2) 난자냉동

이 방법은 아직까지 배아냉동에 비해 임신율이 현저히 낮기 때문에 일상적인 임상시술로 자리잡기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다. 더구나, 1 cycle밖에 시행할 수 없는 경우 성공율은 더욱 낮을 수밖에 없다. 현재까지 임신율은 냉동난자 당 1-5%로 보고되고 있다. 이 방법은 배우자가 필요없으나 배아냉동과 마찬가지로 난소과자극 기간이 필요하므로 암치료를 연기해야 하는 단점이 있다.

### 가) 성숙난자 냉동보관

1986년에 냉동되었던 성숙난자를 수정시켜 성공적인 임신이 보고된 이래 현재까지 세계적으로 100명 이상의 생명이 이 방법을 통해 탄생했으나 성숙난자가 가지는 특성, 즉 spindle 구조가 냉동 및 해동과정에 취약하며 세포 부피가 크기 때문에 일률적인 임신율이 보고되지 못했었다. 최근 냉동 및 해동방법의 발달로 난자생존율이 높아졌다고 보고되고 있다.<sup>5-7</sup> 다른 냉동방법으로 난자의 유리화가 새로운 가능성을 제시하고 있다. 이론적으로 유리화 방법을 사용하면 세포 내 ice crystal 형성을 억제할 수 있다. 아직까지는 표준화된 방법이 제시되지 않고 각 기관마다 보고되는 방법이 다양하여 더 많은 연구가 필요한 분야이다.

### 나) 미성숙난자 냉동보관

GV 단계의 난자는 염색체가 핵막에 의해 보호되며 spindle구조가 없기 때문에 냉동 및 해동 과정에 덜 민감한 편이다. 그러나, metaphase II까지 성숙시켜야 한다는 문제점이 있으며 현재까지는 미성숙난자 냉동 및 해동 후 *in vitro* maturation에 의한 출산은 1예 보고되었다.

### 3) 난소조직 냉동

난소조직을 냉동하는 것은 여러 장점을 지니면서 윤리적인 논의를 덜 일으키는 방법이다. 그리고, 난소조직냉동의 대상자는 암환자에만 국한될 필요가 없다. 조혈모세포이식법은 최근 들어 암환자뿐 아니라 재생불량성빈혈 등과 같은 양성혈액질환환자들과 면역억제제에 반응이 없는 자가면역성질환 환자들에게도 많이 행해지고 있다. 그리고, 재발성 자궁내막증이나 양성난소종양 환자에서 난소절제술을 시행한다면 역시 난소조직냉동 및 이식의 후보자가 될 수 있다.

난소조직 내에는 수많은 미성숙난자가 난소과자극을 거치지 않고 조직 내에서 보존된다. 미성숙 난자는 작고, 투명대 및 포피과립이 없어 냉동 및 해동과정에 덜 민감하다. 난소 조직의 냉동 및 해동과정은 성공적으로 행해질 수 있으나, 문제는 조직내에 보존된 미성숙 난자

를 수정을 위해 어떻게 성숙시키나 하는 것이다.

이론적으로 미성숙난포를 발달시키는 방법은 크게 자가이식, 이종이식, 그리고 실험실내 배양으로 나눌 수 있다. 가장 이상적인 방법은 효과적인 배양 시스템을 개발하여 실험실에서 미성숙 난자는 성숙시키는 것이겠지만 아직까지는 난포 발달에 소요되는 긴 시간동안 지지해줄 배양액이나 기술이 부족하다.

이종이식방법은 효과적인 방법이나 윤리적, 안정성에 관한 문제로 인해 임상적으로 적용시키기에는 무리가 있다. 따라서 현재로서는 자가이식이 임상적으로 적용 가능한 유일한 방법이다. 냉동 및 해동 후 자가이식한 난소조직으로부터 배란되어 성공적인 임신이 보고된 바 있다.<sup>8</sup> 그러나, 아직까지 난소조직이식은 실험적 분야이며, 이 기술의 효능 및 유효성에 대해서는 앞으로 검증될 것을 거쳐야 할 부분이다.

#### 4) 난소고정술

골반내 방사선을 조사하는 경우 300 cGy 이상이면 조기폐경을 경험하게 된다. 방사선 치료 전 난소를 방사선 조사 범위 밖으로 이동시키는 방법은 지난 몇 십년간 사용했던 방법이나, 100% 난소 조직이 방사선으로부터 보호받는 것은 아니며, 전신적인 항암화학요법을 쓰는 경우는 시행할 수 없는 방법이다. 또한 수술 부위가 아물기 전에는 방사선치료를 시작할 수 없으며 이 기간동안 난소가 제 위치로 돌아가 버리기도 한다.

#### 5) GnRH agonist 및 자연세포사억제제 (sphingosine-1-phosphate)

Blumenfeld 등이 발표한 임상연구에서 GnRH agonist로 전처치한 경우 94% (15/16)의 환자에서 항암 치료 후 3-8개월 이내에 생리가 돌아왔으나 대조군에서는 39% (7/18)에서만 생리가 돌아왔다는 보고가 있었다. GnRH antagonist 또한 동물실험에서 cyclophosphamide에 의한 난소파괴를 억제시킨다는 연구 결과가 발표되었다. 그러나, GnRH analogue는 방사선으로부터 난소기능을 보호할 수 없는 것으로 알려져 있다.

난자는 자체적인 세포자연사 프로그램을 지니고 있

으며 이것은 방사선이나 항암제 등과 같은 유발요인에 의해 더욱 활성화되기도 한다. 이론적으로 이런 세포자연사과정이 억제된다면 난자 생존율이 증가될 수 있다. 세포자연사억제 과정 중 한 단계를 저해하는 sphingosine-1-phosphate를 방사선 조사 전 사용했을 때 쥐의 난자 생존율이 향상되었다는 보고가 있다.<sup>9</sup> 그러나 아직까지 인체에서 항암치료 전 사용시 효과에 대해서는 알려진 바가 없다.

## 2. 난소 조직 냉동 및 이식의 최근 경향

1960년에 쥐의 난소 조직을 냉동보관 후 해동하여 이식한 후 임신 성공이 발표되었으나 그 당시에는 임상적 효용성이 대두되지 않았다가 1994년 양의 난소를 제거한 후 냉동 보관했다가 재이식하여 가임능을 회복한 연구가 발표된 후 이 분야에 대한 관심이 한층 더 높아졌으며 암환자의 가임능 보존에 적용가능성을 열었다.<sup>10,11</sup> 2004년에는 호지킨 임파종 암환자에서 난소 조직을 이식함으로써 임신 및 출산이 처음으로 보고되었다.<sup>8</sup>

#### 1) 난소조직의 냉동 및 해동 기술

난소 조직은 slow freezing과 rapid thawing으로 성공적으로 이루어진다고 할 수는 있으나 최적이라고 말할 수는 없다. 하나의 세포를 냉동하는 것과는 달리 난소 조직 내에는 여러 다른 종류의 세포가 혼재하기 때문에 최적의 냉동조건을 맞추기가 더 어렵다. 해동시간은 긴 것보다는 짧은 편이 좌실험에서 임신율이 현저히 좋았다고 보고되어 rapid thawing방법을 사용하고 있다.<sup>12</sup>

냉동 및 해동과정에서 인체의 난소조직 내 난포생존율은 현재까지 많게는 70-80%까지 보고되었다. 이것은 광학현미경 소견이 정상이었다는 의미로 전자현미경 하에서는 미세구조의 변화가 관찰되기도 한다.<sup>13-15</sup> 이론적으로 냉해는 세포 밖의 ice형성에 의해서도 생기기 때문에 유리화 과정이 생존율에는 더 좋을 수 있으나 임상적으로 검증되지는 않았다.

## 2) 난소조직이식: 동물실험

1994년에 Gosden 등이 양의 냉동 난소조직을 이식하여 성공적인 임신을 보고하였으며 22개월 동안 이식된 난소에서 배란이 되는 것을 확인하였다. 최근에 rhesus monkey에서 팔, 배, 신장 등에 난소조직을 이식하여 난자채취를 한 후 ICSI후에 배아이식을 하여 성공적인 임신이 보고되어 매우 고무적이다.<sup>16</sup>

## 3) 난소조직이식: 인체연구

난소조직의 자가이식방법은 기술적으로 그리고 윤리적으로 비교적 문제가 적은 방법이다. 난소 조직은 골반강 내 원래 자리에 다시 이식하거나 (orthotopically) 그 외의 위치에 이식할 수도 있으나 (heterotopically) 아직 어느 방법이 최선인지는 알려져 있지 않다. 그러나, 자가이식은 난소로 전이될 위험이 높은 암환자에서는 시행해서는 안 된다.

### 가) 골반강내 이식

골반강 내 원래 자리에 이식하는 방법의 장점은 자연 임신이 가능하다는 것이다. 현재까지 전 세계적으로 인체에서 원래 자리에 이식한 경우는 5예가 보고되었다. 성공적인 임신이 보고된 예는 2004년 벨기에에서 시행한 경우로 4기 호지킨 림프종환자에서 항암치료 전 난소 조직을 복강경을 얻어 냉동한 뒤 4년 후 골반벽에 다시 심어준 경우였다. 이것은 난소 조직 냉동 및 자가이식으로는 첫번째 출산이었으나, 원래 난소가 남아있었던 환자로 실제로 이식한 조직에서 배란이 된 것인지, 남아있던 난소에서 배란된 것인지는 논란의 여지가 있다.

### 나) 기타 장소 이식

난소조직이식의 생존율은 아직 확실치 않으며 경우에 따라서 재이식이 필요한 경우가 있다. 따라서 복강내에 매번 침습적으로 이식하는 것 보다 기타 장소의 피하조직에 이식하여 난자를 채취하는 것이 더 편리할 수 있다. 그러나, 실제로 체외수정을 위해 피하조직에 이식된 난소조직으로부터 난자를 채취하는 것은 쉬운 과정

은 아니며, 아직까지 가장 적절한 이식부위에 대해서는 알려져 있지 않다. 주로 팔이나 배의 피하조직에 이식한 연구결과가 발표되었다.<sup>17-21</sup>

Oktay 등은 brachioradialis fascia 위의 피하조직에 난소조직을 이식하여 내분비 기능 및 배란을 확인하여 난자채취를 시행한 예를 보고하였다. 그리고, 유방암 환자의 배에 이식하여 20개의 난자를 채취한 뒤 체외수정을 시행했으나 하나의 난자만 수정되어 4세포 배아로 발달한 예를 보고하기도 하였다.<sup>21</sup> Kim 등이 보고한 바에 따르면 유방, 복부, 둔부에 각각 난소조직을 이식했을 경우 복부의 난소에서 난포가 자라 배란될 확률이 가장 높았다.

### 다) 이종이식

이종이식방법은 암환자에서 자가이식을 할 경우 암세포가 같이 체내로 이식될 수 있는 가능성을 완전히 배제할 수 있는 방법이다. 고양이나 양, 원숭이 그리고 인체의 난소조직을 면역결핍쥐에게 이식했을 때 antral stage까지 발달하는 것이 관찰되었다.<sup>22-25</sup> 인체 난소조직 이식 후 육안적으로 정상적인 황체형성 및 progesterone수치의 상승이 host animal에서 관찰되었다는 보고도 있다.<sup>26,27</sup>

멸종 위기에 처해진 동물들의 보존을 위해서 이종이식은 적용될 수 있는 분야이나 아직까지 사람을 대상으로 하기에는 윤리적, 안정성의 문제가 있다. 특히, 동물에서부터 감염될 수 있는 가능한 질환들이 산재해 있으며, 또한 동물에서 자란 사람의 난자가 정상적인 수정능을 가지느냐는 아직 알 수 없는 문제이다. 현재까지 난포들은 대부분 5-6 mm까지만 자랐었고, 최근에 Kim 등이 보고한 바에 따르면 이종이식 후 자란 난포를 배양했던 경우 microtubule 형성 및 염색체 패턴에 이상이 있었다.<sup>28</sup>

### 라) 혈관 문합을 이용한 전체 난소이식

미래에 극복해야 할 부분이 혈관 문합을 이용하여 전체 난소를 이식하는 방법이다. 이 방법을 통해서 이식된 조직내로 즉시 혈류가 공급될 수 있고, 조각난 표피난소조직을 이식하는 경우에 생기는 허혈성 조직괴사를 최

소화할 수 있다. 이 방법을 임상적으로 적용하는데 가장 큰 문제점은 전체 난소를 냉동시키는 방법이다. 쥐의 난소 전체를 냉동하여 이식한 후 임신에 성공했다는 보고가 있었으며 더 큰 포유류를 대상으로 실험을 진행하여 양의 난소 전체이식 또한 성공을 하였다.<sup>29-31</sup> 혈관내피 세포가 특히 냉동과정에 민감하여 해동 후 이식했을 때 장기생존율을 저하시키는 요인이 된다. 양에서 이식난소의 장기 혈관 생존율은 아직 27%밖에 되지 않는다.<sup>31</sup>

### 3. 난소조직냉동의 풀어야할 숙제

#### 1) 허혈성 상해

난소조직 자체가 풍부한 혈관형성관련 유전자를 지니고 있으나 혈관문합없이 난소조직을 이식하는 과정에서 나타나는 허혈성 상해는 풀어야할 과제이다. 쥐에서 이식된 난소조직에 혈관이 생성되기까지는 이식 후 약 2-3일이 걸리지만 사람에서는 더 길 것으로 예상된다. 원시난포들이 발달 중이 난포나 주변 기질세포에 비해 허혈과정에 덜 민감하나 대부분의 원시난포는 냉동이나 해동과정 보다는 이식 후 허혈과정에서 죽게 된다.

이론적으로 허혈성 상해는 항산화제나 자연세포사억제제를 쓰거나, 신생혈관형성과정을 촉진시킴으로써 최소화할 수 있다. Nugent 등은 비타민 E를 첨가하면 난포생존율을 증가시킬 수 있다고 하였으며, Kim 등은 비

타민 C를 배양액에 첨가했을 때 자연세포사율이 감소한다고 하였다.<sup>32-34</sup>

이식 후 혈관생성을 촉진시키기 위해서는 VEGF, TGF, angiopoietin과 같은 혈관생성관련인자에 대한 연구와 함께 FSH, LH와 같은 gonadotropin이 혈관형성관련인자의 발현을 촉진시킨다는 결과도 보고되었다. 그러나, 허혈성 상해를 예방하는 궁극적인 방법은 전체 난소를 혈관문합술을 통해 이식하는 방법이다.

#### 2) 암세포전이의 위험

자가이식과 관련된 문제점 중 하나가 암세포의 전이이다. 그러나, 임상적으로 젊은 여성에서 흔한 암 중에서는 난소전이자가 자주 일어나는 종류가 없다. 림프종환자의 난소를 면역결핍쥐에 이식했을 때 조직학적으로 림프종이 발생된 경우는 없었다고 Kim 등이 보고한 바가 있다.<sup>35</sup> 난소조직의 안전한 자가이식을 위해서는 이식전 전이여부를 screening할 수 있는 믿을만한 방법이 개발되어야 한다.

## 결 론

가임능 보존을 위한 기술은 지난 10년간 눈에 띄게 발전했다. 특히 난자 냉동 및 해동을 통한 임신율이 많이 향상되었다. 난소조직 이식을 통한 첫 분만이 2004년에 보고되어 난소냉동에 대한 미래를 열어주기도 하였다. 그러나, 아직까지 기술적으로 풀어야할 문제가 많으며, 윤리적인 문제도 무시할 수 없다. 앞으로는 현재의 기술보다 더욱 새로운 방법이 개발되어 암환자의 가임능 보존의 접근이 확연히 달라질 수도 있을 것이다.

## 참고문헌

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. Cancer 2004; 101: 3-27.
2. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. Med pediatr Oncol 1999; 33: 29-33.
3. Partridge AH, Gelber S, Peppercom J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with

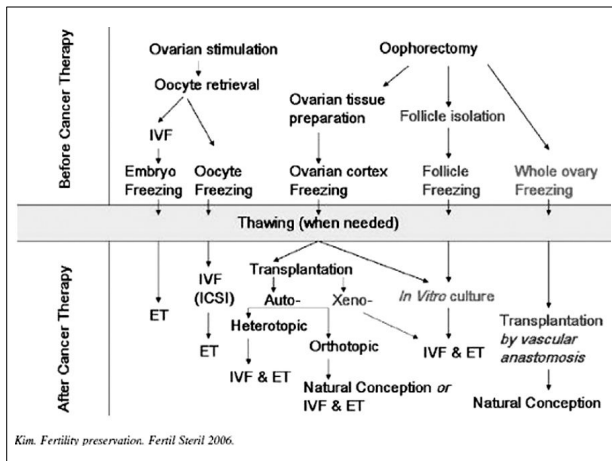


Fig. 1. 냉동보관에 의한 불임치료방법

- breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4174-83.
4. Oktay K, Buyuk E, Akar M, Rosenwaks Z, Libertella N. Fertility preservation in breast cancer patients: prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 2004; 82(suppl 2): S1.
5. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Primavera MR, Seracchioli R, Ciotti PM, et al. Oocyte cryopreservation. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl 4): 98-108.
6. Procu E, Fabbri R, Petracchi S, Ciotti PM, Flamigni C. Ongoing pregnancy after intracytoplasmic injection of testicular spermatozoa into cryopreserved human oocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1044-5.
7. Borini A, Bonu MA, Coticchio G, Bianchi V, Cattoli M, Flamigni C. Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2004; 82: 601-5.
8. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10.
9. Morita Y, Perez GI, Paris F, Miranda SR, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000; 6: 1109-14.
10. Parrot DM. The fertility of mice with orthotopic ovarian grafts derived from frozen tissue. *J Reprod Fertil* 1960; 1: 230-41.
11. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 1994; 9: 597-603.
12. Cox SL, Shaw J, Jenkin G. Transplantation of cryopreserved fetal ovarian tissue to adult recipients in mice. *J Reprod Fertil* 1996; 107: 315-22.
13. Kim SS, Battaglia DE, Soules MR. the future of human ovarian cryopreservation and transplantation: fertility and beyond. *Fertil Steril* 2001; 75: 1049-56.
14. Nisolle M, Casanas-Rous F, Qu J, Motta P, Donnez J. Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice. *Fertil Steril* 2000; 74: 122-9.
15. Picton HM, Kim SS, Gosden RG. Cryopreservation of gonadal tissue and cells. *Br Med Bull* 2000; 56: 603-15.
16. Lee DM, Yeoman RR, Battaglia DE, Stouffer RL, Zelinski-Wooten MB, Fantaon JW, et al. Live birth after ovarian tissue transplant. *Nature* 2004; 428: 137-8.
17. Callejo J, Salvador C, Miralles A, Vilaseca S, Lailla JM, Balasch J. Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4489-94.
18. Kim SS, Hwang IT, Lee HC. Heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue as a strategy to restore ovarian function. *Fertil Steril* 2004; 82: 930-2.
19. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001; 286: 1490-3.
20. Kiran G, Kiran H, Coban YK, Guve AM, Yuksel M. Fresh autologous transplantation of ovarian cortical strips to the anterior abdominal wall at the Pfannenstiel incision site. *Fertil Steril* 2004; 82: 954-6.
21. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837-40.
22. Bosch P, Hernandez-Fonseca HJ, Miller DM, Wnninger JD, Massey JB, Lamb SV, et al. Development of antral follicles in cryopreserved cat ovarian tissue transplanted to immunodeficient mice. *Theriogenology* 2004; 61: 581-94.
23. Gook DA, McCully BA, Edgar DH, McBain JC. Development of antral follicles in human cryopreserved ovarian tissue following xenografting. *Hum Reprod* 2001; 16: 417-22.
24. Gosden RG, Boulton MJ, Grant K, Webb R. Follicular development from ovarian xenografts in SCID mice. *J Reprod Fertil* 1994; 101: 619-23.
25. Weissman A, Gottlieb L, Colgan T, Jurisicova A, Greenblatt EM, Casper RF. Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999; 60: 1426-7.
26. Goo DA, Edgar DH, Borg J, Archer J, Lutjen PJ, McBain JC. Oocyte maturation, follicle rupture and luteinization in human cryopreserved ovarian tissue following xenografting. *Hum Reprod* 2003; 18: 1772-81.
27. Kim SS, Soules MR, Battaglia DE. Follicular development, ovulation, and corpus luteum formation in cryopreserved human ovarian tissue after xenotransplantation. *Fertil Steril* 2002; 78: 77-82.
28. Kim SS, Kang HG, Kim NH, Lee HC, Lee HH. Assessment of the integrity of human oocytes retrieved from cryopreserved ovarian tissue after xenotransplantation. *Hum Reprod* 2005; 20: 2502-8.
29. Wang X, Chen H, Yin H, Kim SS, Lin TS, Gosden RG. Fertility after intact ovary transplantation. *Nature* 2002; 415: 385.
30. Yin H, Wang X, Kim SS, Chen H, Tan SL, Gosden RG. Transplantation of intact rat gonads using vascular anastomosis: effects of cryopreservation, ischaemia and genotype. *Hum Reprod* 2003; 18: 1165-72.
31. Bedaiwy MA, Jeremias E, Gurunluoglu R, Hussein MR, Siemianow M, Falcone C, et al. Restoration of ovarian function after autotransplantation of intact frozen-thawed sheep ovaries with microvascular anastomosis. *Fertil Steril* 2003; 79: 594-602.
32. Kim SS, Battaglia DE, Soules MR, Gosden RG. Quantitative assessment of tissue damage in ovarian cortical tissue prior to transplantation. *Fertil Steril* 2001; 76(Suppl 3): S81.
33. Kim SS, Yang HW, Kang HG, Lee HH, Lee HC, Ko DS, et al. Quantitative assessment of ischemic tissue damage in ovarian cortical tissue with or without antioxidant (ascorbic acid) treatment. *Fertil Steril* 2004; 82: 679-85.
34. Nugent D, Newton H, Gallivan L, Gosden RG. Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts. *J Reprod Fertil* 1998; 114: 341-6.
35. Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ, Lieberman B, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2056-60.